

AUS DEN WISSENSCHAFTLICHEN LABORATORIEN DER CIBA
AKTIENGESELLSCHAFT BASEL

DIE BEEINFLUSSUNG DES
OKKLUSIONSREFLEXES DURCH
SYMPATHIKOMIMETIKA UND
REFLEKTORISCHE
BLUTDRUCKSTEIGERUNG

INAUGURAL — DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN
FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

PETER MIESCHER

VON BASEL

Basel 1949

IMPRIMERIE SAINTE-CATHERINE, 37 TEMPELHOF BRUGES, BELGIQUE

Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung und unter Leitung von
Herrn Professor Dr. R. MEIER

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. ROLF MEIER am 8 November 1949



Sonderdruck aus : Arch. Int. Pharmacodyn. Vol. LXXXV, 1951

Der Sinus caroticus stellt eine vasosensible Zone dar, die reflektorisch in Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck die Frequenz des Herzens, den Vasomotoren-Tonus (HERING, 1), die Adrenalin-Sekretion und die Atmung (HEYMANS, 2) beeinflusst. Seine Bedeutung für die reflektorische Selbstregelung des Kreislaufes ist durch Untersuchungen von HERING (1), HEYMANS (3) und KOCH (4) erwiesen.

Experimentell sind die durch den Carotis-Sinus bedingten reflektorischen Aenderungen des Blutdruckes am einfachsten durch Abklemmen der Carotis communis auszulösen. Dadurch sinkt der Druck kopfwärts der Abklemmung und damit auch im Sinus caroticus, während der arterielle Blutdruck reflektorisch ansteigt, die Herzschlag- und Atmungsfrequenz zunimmt. Die Blutdruckzunahme ist ein Mass des Reflexausschlages. Es ist bekannt, dass dieser physiologisch mit steigendem Blutdruck zunimmt (KOCH, 4; BEIN, 5).

In den bisherigen Untersuchungen von Pharmaka auf den Okklusionsreflex verglich man meist den Reflexausschlag vor und nach der Applikation. Dies war da, wo der Reflex stark beeinflusst wurde, durchaus zweckmässig, (wie z.B. Ergotamin : HEYMANS, 6; v. EULER, 7; Yohimbin : HEYMANS, 8; Adrenalin : CYON, 9; HERING, 10; BEIN, 5).

BEIN untersuchte 1947 die Carotis-Sinus-Reflexe bei Blutdruckerhöhung durch Adrenalin, Tyramin, Renin und bei akuter, renaler Hypertonie (5). Er stellte weiterhin bei der Katze die Variation des

(¹) Ueber einen Teil der Resultate wurde an der 35. Tagung des Schweiz. Vereins der Physiologen und Pharmakologen vorgetragen : P. MIESCHER, H. J. BEIN und R. MEIER : *Helv. Physiol. Acta*, 1949, 7, C 51.

Reflexerfolges in Abhängigkeit von der physiologisch auftretenden Blutdruckschwankung auf. Er kam zu der Schlussfolgerung, dass bei Blutdruckerhöhung durch Pharmaka die Grösse des Carotissinusreflexes nicht von der Höhe des Blutdruckes abhängig ist, sondern dass jede pharmakologische Blutdruckerhöhung zusätzlich einen unabhängigen Einfluss auf die Reflexhöhe besitzt, die zum Beispiel bei Renin in einer relativen Zunahme des Reflexes, bei Adrenalin in einer relativen Abnahme desselben bestand. Keine der experimentell erzeugten Blutdruckerhöhungen gab die gleiche Relation Reflexhöhe/Blutdruckhöhe wie die Relation bei spontaner Blutdruckschwankung, woraus geschlossen wurde, dass der spontanen Blutdruckregulation ein andersartiger Mechanismus zugrunde liegen muss als die untersuchten Versuchsbedingungen. Zur weiteren Abklärung der für die Auffassung der physiologischen Blutdruckregulation wichtigen Frage schien es angezeigt, weitere Sympathicomimetica in dieser Hinsicht zu untersuchen, besonders das Nor-Adrenalin, das durch v. EULER (11) u.a. als physiologischer, sympathikomimetischer Wirkstoff erkannt wurde und von P. HOLTZ (12) für die Blutdrucksteigerung während des Okklusionsreflexes verantwortlich gemacht wurde. [Zusammenfassende Darstellung siehe SCHULER, (11a) und HOLTZ, (11b).] Um die Relation Reflexhöhe/Blutdruckhöhe bei experimentell erzeugten Blutdruckerhöhungen mit der Relation bei spontaner Blutdruckschwankung vergleichen zu können, wurde die „physiologische“ Relation Blutdruckhöhe/Reflexerfolg an Hand einer grösseren Anzahl Kaninchen genauer charakterisiert.

Als weitere Möglichkeit zur Differenzierung der Blutdruckregulation kann die Untersuchung des Okklusionsreflexes bei reflektorischer Blutdrucksteigerung benutzt werden.

METHODE

Wir verwendeten 2 bis 2,5 kg schwere, männliche Kaninchen, die vor den Versuchen während 12 Stunden hungerten. Als Narkosemittel gebrauchten wir Urethan s.c. (1,4 g/kg) oder i.v. (1,5 g/kg). Der Blutdruck wurde von der rechten Art. carotis communis auf ein Hg-Manometer mit Schwimmschreiber übertragen und auf einem Russkymographion registriert. Injiziert wurde immer in die linke Vena jugularis externa.

Zur Prüfung des Okklusionsreflexes wurde die linke Art. carotis communis unterhalb ihrer Teilungsstelle während jeweils 15 Sekunden abgeklemmt, nachdem sie unter Schonung aller Nerven freigelegt worden war.

Okklusionsreflex und arterieller Blutdruck.

Die Beziehung zwischen dem Okklusionsreflex und dem arteriellen Mitteldruck in der Art. carotis communis wurde an 45 narkotisierten Kaninchen untersucht. Da in der Regel bei intravenöser Applikation des Narkotikums höhere Blutdrucklagen erreicht wurden als bei subkutaner Verabreichung, wurden Ausgangsblutdruckwerte von 45–145 mm Hg erhalten. Die Urethandosis scheint, mindestens in unserer Versuchsanordnung, keine wesentliche Rolle zu spielen, da Blutdruckhöhe und Reflexausschlag bei Kaninchen, die 1,4 g/kg Urethan intravenös erhalten hatten, sich nicht veränderten, nachdem noch 0,1 g/kg während der Blutdruckregistrierung intravenös nachgespritzt wurde. Die Anwendung von Urethan zur Erreichung verschiedener Blutdruckhöhen ist naturgemäss eine pharmakologische Wirkung. Es ist nicht bekannt, welchen Mechanismus diese Blutdruckänderung benutzt und in welchem Masse sie mit der physiologischen Blutdruckregulation gleichzusetzen ist. Die Verwertung dieser Versuchsreihe als Basis gilt selbstverständlich nur unter dieser Einschränkung. Besonders kann es möglich sein, dass diese Regulation entweder den Adrenalin- oder Noradrenalinmechanismus benutzt. Dadurch würde die Beurteilung des Vergleiches des Noradrenalin- und Adrenalineffektes zum mindesten eingeschränkt.

Zur quantitativen Auswertung wurden die gemessenen Werte des Reflexausschlages in Gruppen zusammengefasst und von jeder Gruppe Mittelwert und mittlerer Fehler errechnet (Tab. I).

TABELLE I

Arterieller Mitteldruck in mm Hg	Reflexgrösse in mm Hg
41 — 50	3 $\pm$ 0,7
51 — 60	3 $\pm$ 1
61 — 70	4 $\pm$ 1
71 — 80	4 $\pm$ 1
81 — 90	5 $\pm$ 1
91 — 100	11 $\pm$ 1,5
101 — 110	16 $\pm$ 1,5
111 — 120	21 $\pm$ 1,6
121 — 130	24 $\pm$ 2,3
131 — 140	24,5 $\pm$ 1,5
145 (Einzelwert)	26 $\pm$ —

Grösse des Okklusionsreflexes (in mm Hg) in Abhängigkeit vom arteriellen Mitteldruck

Bei der graphischen Darstellung (Abb. 1) ergibt sich, dass jeder Blutdruckhöhe eine bestimmte Reflexgrösse entspricht, die jedoch nicht in einem linearen Verhältnis zum Blutdruck steht. Die Kurve zeigt vielmehr einen S-förmigen Verlauf. Sie stimmt weitgehend mit der von KOCH (4) für das Kaninchen aufgestellten „Blutdruckcharakteristik“ überein, wenn auch KOCH, nach Durchtrennung der Aortennerven und des Sinusnerven der Gegenseite, den endosinualen Druck mit der Reflexgrösse in Beziehung setzte. KOCH hat hauptsächlich dem Steil-

Δp O.K.R.

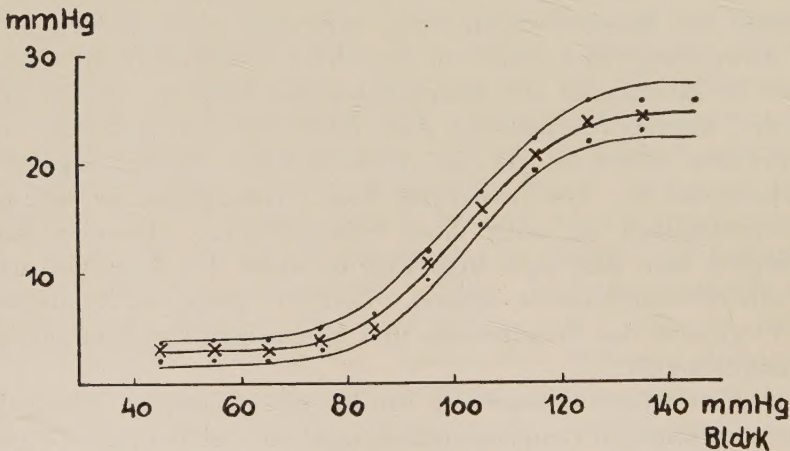


ABB. 1

Absolute Grösse des Okklusionsreflexausschlages in mm Hg (Ordinate) in Beziehung zur Blutdruckhöhe (Abszisse). Eingetragen sind die Durchschnittswerte und die mittleren Fehler. Näheres siehe Text.

wendepunkt (grösste Steilheit der Kurve) eine grössere Bedeutung zugesprochen, indem dieser der normalen Blutdrucklage entsprechen soll. Er betrug beim Kaninchen 90 mm Hg. Bei unserer Kurve liegt er bei ca. 100 mm Hg. Trotzdem die Versuchsbedingungen beim Okklusionsreflex insofern weniger eindeutig sind, da der Enddruck nach der Abklemmung im Carotissinus nicht eindeutig beurteilt werden kann, so können wir doch die KOCH'sche Blutdruckcharakteristik mit unserer Kurve vergleichen, weil beide Male der Reflexerfolg des Sinus caroticus mit dem Druck im Sinus verglichen wird.

BEIN untersuchte die Veränderung des Reflexerfolges in Abhängigkeit von der physiologisch auftretenden Blutdruckschwankung bei der Katze. Er verwertete die Reflexausschläge für Blutdruckhöhen von 140-200

mm Hg. KOCH fand den Wendepunkt bei der Blutdruckcharakteristik für die Katze bei 145 mm Hg. BEIN erfasste wohl nur den oberen Teil der Kurve. So kommt in seiner Darstellung die S-Form nicht zum Ausdruck.

Bei der pharmakologischen Beeinflussung des Okklusionsreflexes werden die in Tabelle I niedergelegten Werte als Vergleichsbasis verwendet. Dabei ist zu erinnern, dass wegen der Narkosebedingungen diese Vergleichswerte nicht ohne weiteres mit den „physiologischen“ Werten gleichzusetzen sind.

Das Verhalten des Okklusionsreflexes bei Blutdrucksteigerung mit Noradrenalin, Adrenalin, Pitressin und 2020/n (Ciba).

Noradrenalin (dl-Nor-Adrenalin Hydrochlorid Ciba), Adrenalin (Sol. adrenal. hydrochlorid. Ciba), Pitressin (Parke Davis) und 2020/n (2-(4'-Methoxynaphthyl-(1')-methyl)-imidazolin-hydrochlorid Ciba)

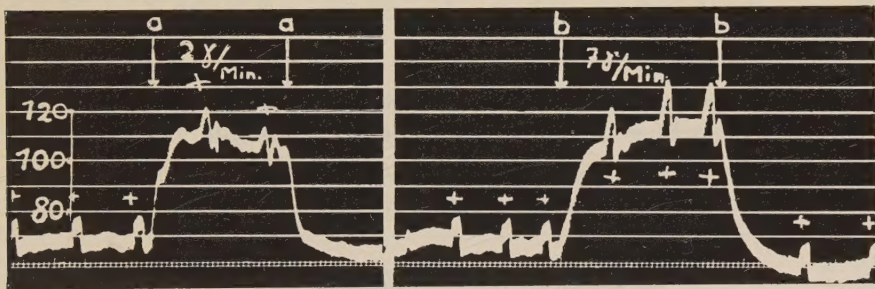


ABB. 2

Blutdruckkurve eines Kaninchens. Vergleich der Noradrenalin- und Adrenalin-Wirkung auf den Okklusionsreflex.

Zwischen a — a: Injektion von 2 γ /kg Adrenalin/Minute.

Zwischen b — b: Injektion von 7 γ /kg Noradrenalin/Minute.

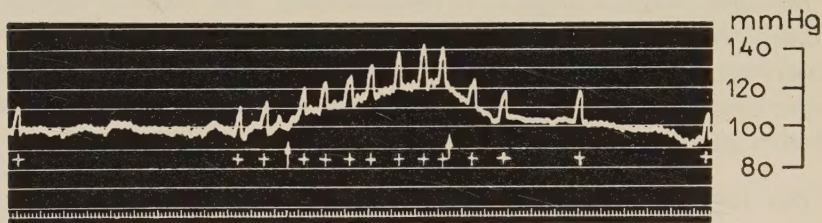
Bei + Abklemmen der Art. carot. comm. sinistra während 15 Sekunden.

Zeitmarkierung 10 Sekunden.

wurden mit einer Injektionsmaschine mit konstanter Geschwindigkeit in die Vena jugularis externa sinistra injiziert. Für Noradrenalin, Adrenalin und Pitressin wurden je 10 Kaninchen verwendet, für 2020/n 5 Kaninchen.

Die Reflexgrösse in mm Hg vor und nach Verabreichung eines Pharmakon wurden vor und auf der Höhe der Blutdrucksteigerung verwertet. Die Ausgangsblutdruckwerte wurden dazu in Gruppen von je 10 mm Hg zusammengefasst mit der dazugehörigen Reflexgrösse. Davon ausgehend wurden die Reflexausschläge nach leichter (5-10 mm

Hg), mittlerer (11-20 mm Hg) und stärkerer (21-30 mm Hg, 31-40 mm Hg) Blutdrucksteigerung unter Mitberücksichtigung der zur Blutdrucksteigerung verwendeten Dosis des Pharmakon zusammengestellt. (Tab. II-V).

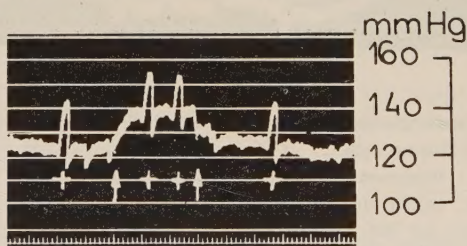


Pitressin 0,01 V.E./Min. — 0,05 V.E./Min.

ABB. 3

Blutdruckkurve eines Kaninchens. Beeinflussung des Okklusionsreflexes bei Blutdrucksteigerung mit Pitressin. Zwischen den Pfeilen kontinuierliche Injektion von Pitressin. Bei + Prüfen des Reflexes. Zeitmarkierung 10 Sekunden.

Es ergibt sich, dass bei einer Drucksteigerung durch Noradrenalin der Reflexausschlag bis auf eine Ausnahme zunimmt, bei Adrenalin-Blutdrucksteigerung dagegen durchwegs abnimmt ausser bei den stärkeren Blutdrucksteigerungen ausgehend von tiefen Blutdrucklagen.



2020 n 0,5 γ /Min.

ABB. 4

Blutdruckkurve eines Kaninchens. Beeinflussung des Okklusionsreflexes bei Blutdrucksteigerung mit 2020/n. Zwischen den Pfeilen kontinuierliche Injektion von 2020/n. Bei + Prüfen des Reflexes. Zeitmarkierung 10 Sekunden.

Bei Blutdrucksteigerung durch Pitressin und 2020/n nimmt die Reflexgrösse bei tiefer Ausgangsblutdrucklage zu, bei höherer Ausgangsblutdrucklage ab. Dabei ist zu betonen, dass diese verschiedene Beeinflussung nicht etwa eine Folge verschiedener Dosierung ist.

TABELLE II
Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung durch Noradrenalin

Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung durch Noradrenalin													
Ausgangs- Blutdruck in mm Hg	Okkl. Refl. bei Ausg.- Blutdruck in mm Hg	5-10 mm Hg		Dosis		11-20 mm Hg		Dosis		21-30 mm Hg		Dosis	
		in mm Hg	in %*	in γ/min.	in mm Hg	in %*	in mm Hg	in %*	in γ/min.	in mm Hg	in %*	in γ/min.	
40 — 50	3,5 (2)									6 (5)	+ 71	8	
51 — 60	4 (2)	5 (3)	+ 25	3	5 (2)	+ 25		5					
61 — 70	4 (5)	7 (2)	+ 75	4	10 (2)	+ 150		3		7,5 (2)	+ 88	9	
71 — 80	5,5 (5)	8,5 (6)	+ 55	3	8,5 (4)	+ 55		4					
81 — 90	8 (11)	9,2(10)	+ 15	2,5	11,7 (8)	+ 47		6					
91 — 100	11 (5)	11 (6)	0	2,5	13 (5)	+ 18		6		16 (1)	+ 45	10	
101 — 110	15 (6)	16 (6)	+ 7	3,5	18 (9)	+ 20		6					
111 — 120	20 (2)									18,6 (3)	— 7	8	

In Klammern : Anzahl der für die Durchschnittswerte verwendeten Einzeldaten.

* Zunahme, resp. Abnahme der Okklusionsreflexe in Prozenten von den Ausgangswerten.

TABELLE III

Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung durch Adrenalin

Ausgangs- Blutdruck	Okkl. Refl. bei Ausg.- Blutdruck	Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung durch Adrenalin									
		5-10 mm Hg		11-20 mm Hg		21-30 mm Hg		31-40 mm Hg		Dosis in γ /min.	Dosis in γ /min.
		in mm Hg	in %*	in mm Hg	in %	in mm Hg	in %	in mm Hg	in %		
61 — 70	5 (2)			2,5 (2)	— 50			9 (3)	+ 80		2
71 — 80	6 (4)	5 (1)	— 17	5 (3)	— 14	6,3 (3)	+ 5	8 (1)	+ 33		1,7
81 — 90	7 (5)	4,5 (2)	— 36	6 (2)	— 14	4,2 (4)	— 40	4,5 (4)	— 36		5
91 — 100	11 (3)	9 (2)	— 18	8,5 (2)	— 23	5 (1)	— 55	7 (1)	— 36		1,9
101 — 110	13 (5)	8 (5)	— 38	10,7 (6)	— 18						
111 — 120	20 (3)			14,5 (2)	— 27	15 (2)	— 25	6 (1)	— 70		3,9
121 — 130	24 (1)	22 (1)	— 8,5	21,5 (1)	— 10	19,5 (2)	— 19				1,1

In Klammern: Anzahl der für die Durchschnittswerte verwendeten Einzeldaten.

* Zunahme, resp. Abnahme des Okklusionsreflexes in Prozenten von den Ausgangswerten.

TABELLE IV
Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung durch Pitressin

Ausgangs- Blutdruck		Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung durch Pitressin									
		5-10 mm Hg		Dosis		11-20 mm Hg		Dosis		21-30 mm Hg	
in mm Hg	Okkl. Refl. bei Ausg.- Blutdruck	in mm Hg	in %*	in %/min.	in mm Hg	in mm Hg	in %*	in %/min.	in mm Hg	in mm Hg	in %/min.
40 — 50	3 (1)	*			3,3 (3)	3,5 (2)	+ 10	0,04		+ 17	0,04
51 — 60	3 (2)	4,5 (2)	+ 50	0,05			*				
61 — 70	6 (1)	9 (1)	+ 50	0,07	9 (1)		+ 50	0,07			
71 — 80	6,5 (2)	7 (2)	+ 8	0,06	10 (4)	8 (1)	+ 54	0,08		+ 23	0,08
81 — 90	7,5 (5)	9 (7)	+ 20	0,09	10 (3)		+ 32	0,09			
91 — 100	10,2 (6)	9,7 (6)	— 5	0,05	12 (5)	11,5 (5)	+ 18	0,07		+ 13	0,07
101 — 110	14,5 (3)	16 (3)	+ 10	0,08	14 (2)	17 (2)	— 3,5	0,06		+ 17	0,08
111 — 120	20 (3)	18,5 (4)	— 7,5	0,02	17 (1)	12 (1)	— 15	0,06		— 40	0,06

In Klammern : Anzahl der für die Durchschnittswerte verwendeten Einzeldaten.

* Zunahme, resp. Abnahme des Okklusionsreflexes in Prozenten von den Ausgangswerten.

TABELLE V

Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung durch 2020/n

Ausgangs- Blutdruck		Okkl. Refl. bei Ausg.- Blutdruck		Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung durch 2020/n											
				5-10 mm Hg			Dosis			11-20 mm Hg			Dosis		
				in mm Hg	in %	in mm Hg	in γ/min.	in mm Hg	in %	in mm Hg	in %	in mm Hg	in γ/min.	in mm Hg	in %
61 — 70		3 (1)								4 (1)	+ 33		1		
71 — 80		5,5 (4)								7,6 (4)	+ 38		0,85		
81 — 90		6,4 (5)		5,8 (4)	— 9,5		0,6			9,6 (5)	+ 50		1		
91 — 100		10,2 (5)		8,6 (5)	— 16		0,75			8,7 (8)	— 15		0,85		
101 — 110		12 (3)		14 (4)	+ 17		0,7			9,5 (8)	— 21		0,74		
111 — 120															
121 — 130		22 (1)								14 (2)	— 36		0,5	7 (2)	— 68

In Klammern: Anzahl der für die Durchschnittswerte verwendeten Einzeldaten.

* Zunahme, resp. Abnahme des Okklusionsreflexes in Prozenten von den Ausgangswerten,

Die verschiedenartige Wirkung auf den Okklusionsreflex wird deutlicher, wenn die Wirkung aller vier Pharmaka graphisch dargestellt wird. In Abb. 5 wurde die prozentuale Zu-, resp. Abnahme des Okklusionsreflexes bei Blutdrucksteigerung von 11-30 mm Hg zusammengefasst und wie in den vorangehenden Tabellen in Gruppen nach den Ausgangsblutdruckwerten dargestellt.

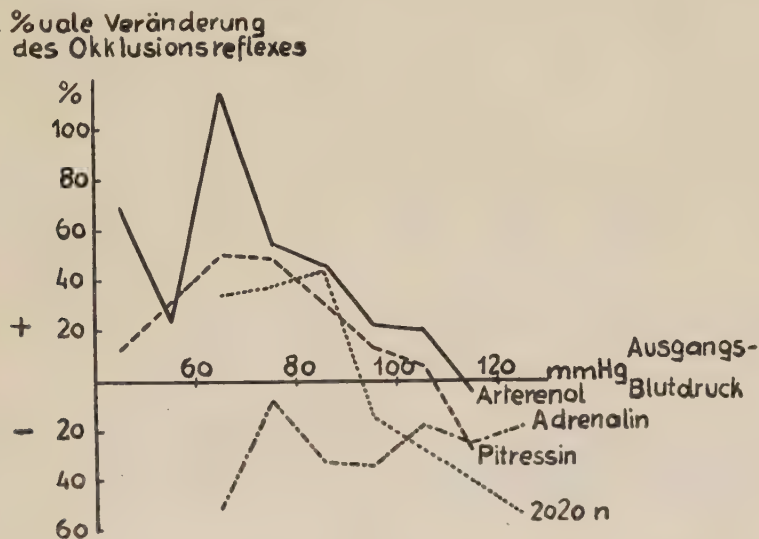


ABB. 5

Das Verhalten des Okklusionsreflexes bei einer Blutdrucksteigerung von 11-30 mm Hg mit Nor-adrenalin, Adrenalin, Pitressin und 2020/n. Ordinate: Ausgangsblutdruck (vor pharmakolog. Blutdrucksteigerung). Abszisse: Zunahme, resp. Abnahme des Okklusionsreflexes in Prozenten von den Ausgangswerten.

Es ist ersichtlich, dass bei einer pharmakonbedingten Blutdrucksteigerung von 11-30 mm Hg der Okklusionsreflex mit Ausnahme des Adrenalins prozentual umso mehr gesteigert wird, je höher der Blutdruck vor Applikation des Pharmakons war, dass aber nach Erreichen einer Höhe von ca. 80 mm Hg diese prozentuale Steigerung wieder schwächer wird. Bei hohen Blutdruckwerten wird der Reflexerfolg nicht mehr gesteigert, sondern abgeschwächt.

Um möglichst einheitliche Versuchsbedingungen zu erreichen, wurde bei steigender Dosierung mit der Gabe einer neuen Dosis so lange zugewartet, bis die Wirkung der vorherigen Gabe sicher abgeklungen war, was unter anderem auch daraus gefolgert werden darf, dass sich die Reflexgrösse bei Prüfung des Carotissinus wieder normalisierte. Es zeigt sich somit, dass die untersuchten Pharmaka sich hinsichtlich der

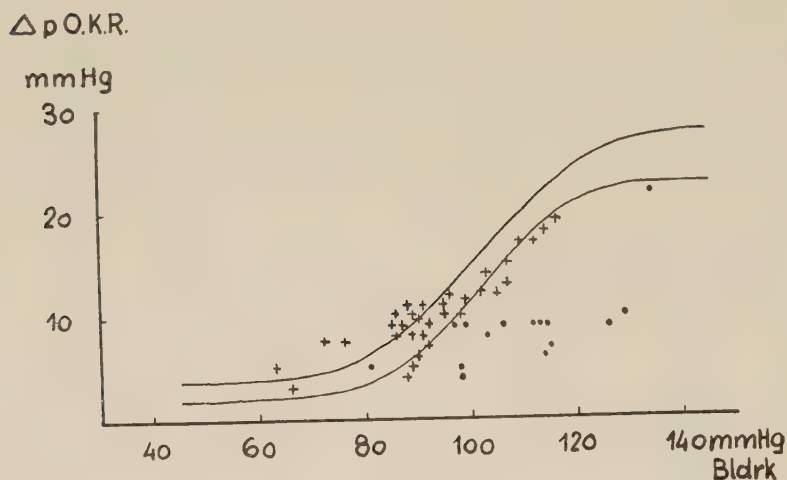


ABB. 6

Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung von 5-10 mm Hg

+ durch Noradrenalin

. durch Adrenalin

Beeinflussung des Carotissinusreflexes unabhängig von der durch sie erreichten Blutdrucksteigerung verschieden verhalten.

Zur weiteren Beurteilung dieser Befunde werden die Reflexe gleicher

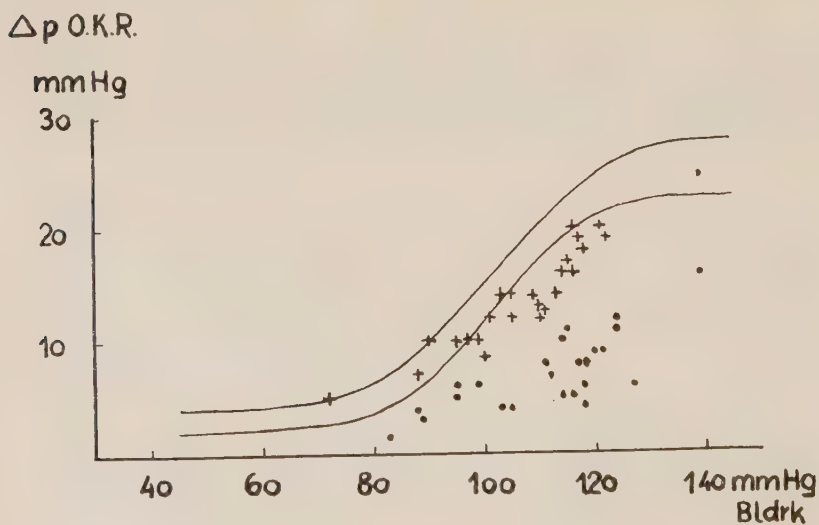


ABB. 7

Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung von 11-20 mm Hg

+ durch Noradrenalin

. durch Adrenalin

absoluter Blutdruckhöhen unter der Einwirkung von Noradrenalin, Adrenalin, Pitressin und 2020/n mit der Reflexgrösse verglichen, die jeweils bei unbehandelten narkotisierten Tieren gefunden wurden (Tab. I). Es ergeben sich die in Abb. 6 bis 11 zusammengestellten Befunde. Auch hier wird jeweils zwischen schwacher, mittlerer und stärkerer Blutdrucksteigerung nach Pharmakongabe unterschieden.

Bei schwacher bis mittlerer Blutdrucksteigerung finden wir den

$\Delta p.O.K.R.$

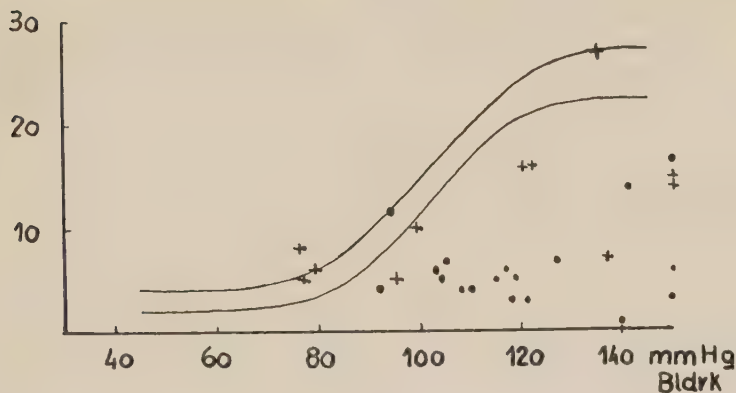


ABB. 8

Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung von 21-30 mm Hg

+ durch Noradrenalin

. durch Adrenalin

ABB. 6-8

Okklusionsreflex bei schwacher, mittlerer und stärkerer Blutdrucksteigerung durch Noradrenalin und Adrenalin.

Die Reflexausschläge sind bei den ihnen zugehörigen Blutdruckwerten eingetragen.

+ Okklusionsreflex unter Einwirkung von Noradrenalin.

. Okklusionsreflex unter Einwirkung von Adrenalin.

Zum Vergleich sind die Werte der ABB. 1 eingetragen Abszisse: Blutdruck.
Ordinate: Reflexausschlag.

Reflexausschlag für Noradrenalin praktisch im Bereich der Vergleichswerte für die entsprechenden Blutdruckhöhen, d.h. an dieser Vergleichsbasis gemessen, bleibt der Reflex weitgehend unbeeinflusst. Pitressin, 2020/n und Adrenalin schwächen den Reflex gegenüber den Vergleichswerten ab, Pitressin am schwächsten, Adrenalin am stärksten. Die Wirkung von 2020/n liegt dazwischen. Mit zunehmender Blutdruckhöhe sowie bei stärkerer Blutdruckwirkung nimmt der Grad der Beeinflussung des Okklusionsreflexes zu.

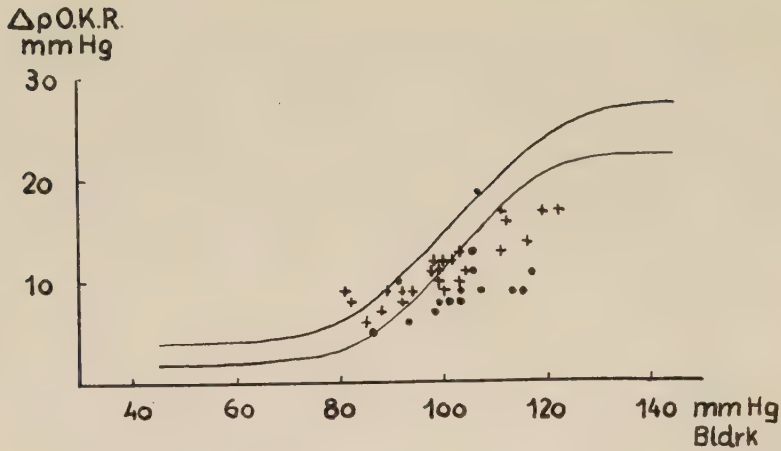


ABB. 9

Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung von 5-10 mm Hg

+ durch Pitressin

• durch 2020/n

Die Bedeutung dieser Befunde ergibt sich in folgender Weise. Bei Adrenalin finden wir eine fast konstant auftretende Abschwächung gegenüber dem Reflex vor der Adrenalin-Blutdrucksteigerung. Dagegen imponiert die Wirkung des Noradrenalins und teilweise auch die

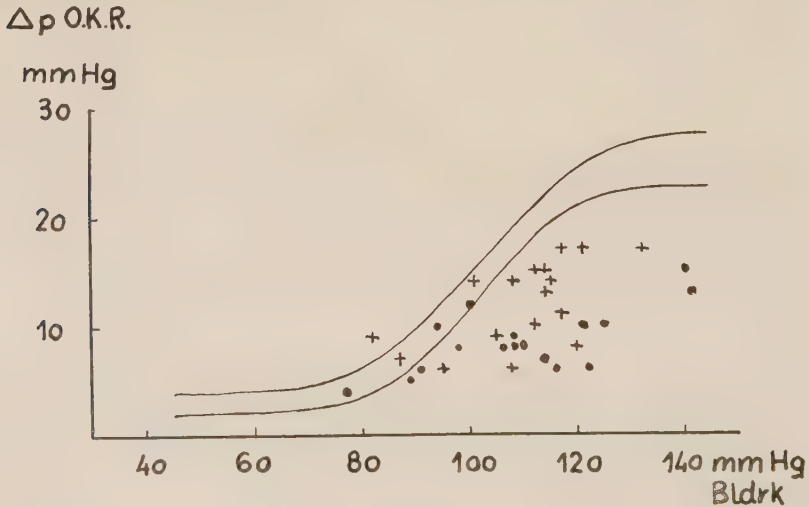


ABB. 10

Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung von 11-20 mm Hg

+ durch Pitressin

• durch 2020/n

jenige des Pitressin und 2020/n in einer Verstärkung des Reflexauschlages (vgl. Tab. II-V). Von einer gewissen Ausgangsblutdrucklage und einer bestimmten Blutdruckerhöhung durch das Pharmakon angeht die Zunahme des Reflexes unter Pitressin und 2020/n in eine Abnahme über. Dieses Verhalten kann dadurch bedingt sein, dass der Reflex physiologischerweise mit steigendem Blutdruck bis zu einem

Δp O.K.R.

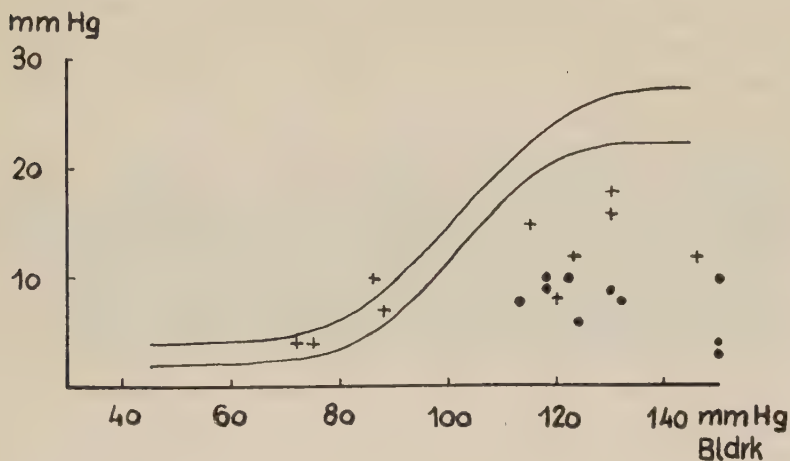


ABB. 11

Okklusionsreflex bei Blutdrucksteigerung von 21-30 mm Hg

+ durch Pitressin

. durch 2020/n

ABB. 9-11

Okklusionsreflexe bei schwacher, mittlerer und stärkerer Blutdrucksteigerung durch Pitressin und 2020/n. Die Reflexausschläge sind bei den ihnen zugehörigen Blutdruckwerten eingetragen.

+ Okklusionsreflex unter Einwirkung von Pitressin

. Okklusionsreflex unter Einwirkung von 2020/n

Zum Vergleich sind die Werte der ABB. 1 eingetragen.

Abszisse : Blutdruck. Ordinate : Reflexausschlag.

gewissen Höchstwert zunimmt. Die Grösse dieser Zunahme nimmt mit steigendem Ausgangsdruck langsam ab. Die Stärke der „abschwächenden“ Wirkung eines Pharmakon ist deshalb abhängig von der Höhe des Ausgangsblutdruckes, von der sie ausgeht. Beim Vergleich der Reflexgrösse vor und nach Applikation eines blutdrucksteigernden Pharmakon ergibt sich demnach, dass je niedriger der Ausgangsblutdruck, von dem aus unter pharmakologischer Blutdrucksteigerung eine Abschwächung des Reflexauschlages erzielt werden kann, desto stärker

die abschwächende Wirkung dieses Pharmakon in Erscheinung tritt, wenn der Reflexerfolg vor Gabe des Pharmakons als Vergleichsbasis gewählt wird. Bei diesem Vergleich ist nur die durchgehend vorhandene Abnahme des Reflexerfolges bei Blutdrucksteigerung durch ein Pharmakon mit Sicherheit als abweichend anzusehen, die Grösse der Zunahme kann als physiologisch oder unphysiologisch nur durch Vergleich mit der Standardkurve erkannt werden. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen ergibt sich für Adrenalin, dass es, abgesehen bei starker Blutdrucksteigerung von tiefen Blutdrucklagen ausgehend, niemals eine Verstärkung des Reflexes trotz einer Blutdrucksteigerung bewirkt, d. h. der Reflexerfolg verhält sich unter Adrenalin nicht gleich wie bei „physiologischen“ Blutdrucksteigerungen. Die Erhöhung des Reflexerfolges in einem gewissen Dosenbereich (verglichen mit dem Reflex vor Pharmakongabe) bei Pitressin und 2020/n geht etwa der physiologischen Relation parallel, bei starken Blutdruckeffekten durch diese Stoffe kommt es zur Abschwächung des Reflexerfolges in ähnlicher Weise wie bei Adrenalin. Die Erhöhung des Reflexerfolges durch Noradrenalin entspricht im wesentlichen dem physiologischen Verhalten, nur sehr starke Blutdruckerhöhungen geben bei an sich hohen Druckwerten, bei denen „physiologischerweise“ eine weitere Reflexzunahme nicht mehr erfolgt, eine Abnahme des Reflexerfolges.

Aus den Versuchen geht somit hervor, dass keines der verwendeten Sympathikomimetika vollständig die gleiche relative Beeinflussung der Reflexhöhe in Relation zur Blutdruckhöhe ergibt wie die „physiologische“ bei verschiedenen, durch Urethannarkose erreichten Blutdruckhöhen auftretende. Eine erhebliche Abweichung zeigt das Pitressin, sodass dieses nicht als der „physiologische“ Blutdruckregulator angesehen werden kann. Am nächsten kommt dem „physiologischen“ Verhalten die Aenderung unter Noradrenalin, in gewissen Dosenbereichen ist sie sogar identisch. Man kann somit wohl annehmen, dass wenn einer der geprüften Stoffe als physiologischer Regulator in Frage kommt, das nur das Noradrenalin sein kann, wobei unter gewissen Umständen zusätzliche Faktoren eine modifizierende Rolle spielen, z.B. gleichzeitiges Vorhandensein von Noradrenalin, Pitressin und Adrenalin und anderen Stoffen.

Noradrenalin kann, jedenfalls beim Kaninchen, nicht allein für die Blutdruckzunahme durch den Okklusionsreflex verantwortlich sein. Wir untersuchten die Wirkung des „Prisol“ (Benzylimidazolin Hydrochlorid Ciba) auf den Okklusionsreflex und auf Einzelinjektionen von Noradrenalin, wobei wir die Noradrenalindosis so wählten, dass eine gleichstarke Blutdruckzunahme auftrat wie unter dem Okklusions-

reflex. Dabei konnten wir den Okklusionsreflex nicht über ein gewisses Mass hinaus abschwächen, während die Noradrenalin-Blutdruckauschläge in weit höherem Masse abgeschwächt werden konnten.

Okklusionsreflex bei reflektorischer Blutdrucksteigerung.

Um eine weitere Möglichkeit des physiologischen Verhaltens des Okklusionsreflexes zu studieren, wurde ein von KRATSCHMER (13) beschriebener Reflex verwendet. KRATSCHMER berichtete 1870 über „Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Atmung und Kreislauf“. Er fand unter Einwirkung von Ammoniak, Essigsäure, Chloroform u.a. auf die Nasenschleimhaut einen Reflexvorgang, bestehend in einer kurzen Apnoe mit vorgängiger Expiration, einer Bradycardie und einer

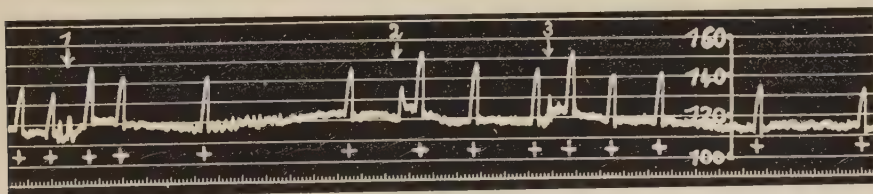


ABB. 12

Blutdruckkurve eines Kaninchens. Beeinflussung des Okklusionsreflexes durch Nasenschleimhautreize

bei 1: Borstenreiz

bei 2: 0,1 ccm 25 % Urethanlösung in linke Nasenöffnung

bei 3: 0,1 ccm 25 % Urethanlösung in rechte Nasenöffnung

bei +: Prüfen des Reflexes

Trotz unbedeutender Blutdrucksteigerung kann eine erhebliche Steigerung der Reflexgröße des Carotis-Sinus beobachtet werden. Zeitmarkierung 10 Sekunden.

Steigerung des Blutdruckes. Mechanische und elektrische Reizung der Nasenschleimhaut lösten den gleichen Reflexvorgang aus.

Nach KRATSCHMER geht der sensible Anteil dieses Reflexbogens nur durch den Trigeminus. Nach neueren Untersuchungen (W.F. ALLEN, 14) ist auch der Olfactorius mitbeteiligt.

Wir prüften diesen Reflex, indem wir 25 %ige Urethan-, 25 %ige NaCl- und 25 %ige KCl-Lösungen in die Nasengänge von Kaninchen einträufelten und zwar 0,1 ccm pro Reiz. Mechanisch reizten wir den Nasengang mit einer Borste (Abb. 12). Eintropfen einer physiologischen NaCl-Lösung in den Nasengang blieb ohne Erfolg.

Um die Wirkung auf den Blutdruck lösgelöst von der ebenfalls beeinflussten Atmung zu untersuchen, wählten wir künstliche Beatmung, wobei die Blutdrucksteigerung auch unter diesen Versuchsbedingungen

aufrat, jedoch gehemmt wurde nach Pinselung der Nasenschleimhaut mit einer 2 % Novocain-Lösung.

Der Okklusionsreflex bei dieser reflektorischen Blutdrucksteigerung wurde bei 5 Kaninchen untersucht. Bei schwacher Wirkung auf den Blutdruck (Steigerung von 1-20 mm Hg) blieb der Reflexausschlag teils unbeeinflusst, teils (bei 3 Tieren) trat eine deutliche Verstärkung auf, die auch nach Abklingen der Blutdrucksteigerung 10-40 Minuten lang anhielt.

Bei starker Blutdruckwirkung (30 mm Hg und mehr) wurde der Reflexausschlag zum Teil erheblich abgeschwächt.

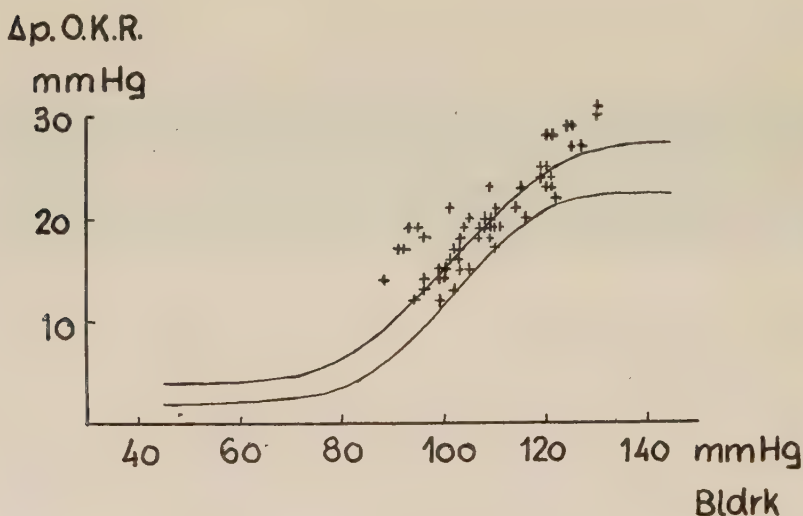


ABB. 13

+ Okklusionsreflex bei schwacher bis mittlerer (1-20 mm Hg) Blutdrucksteigerung durch Nasenreize vermittelt 0,1 ccm 25 % Urethanlösung intranasal. Zum Vergleich sind die Werte der ABB. 1 eingetragen.

Abszisse : Blutdruck. Ordinate : Reflexausschlag.

Vergleicht man hier den Okklusionsreflex mit dem in der Narkose auftretenden Verhalten und dem unter der Wirkung von Sympathikomimetika, so ist die Relation Reflexerfolg/Blutdruckhöhe keinem vollständig gleichzusetzen, doch ähnelt sie weitgehend dem „physiologischen“ Verhalten, wenn sie auch eher etwas höhere Werte ergibt. Es ist also möglich, dass dieser Reflex noch einen zusätzlichen Mechanismus benützt, wenn dies durch unsere Versuche auch nicht sicher abgeklärt werden konnte.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde am narkotisierten Kaninchen untersucht, wie der Okklusionsreflex des Sinus caroticus bei spontanen Blutdruckschwankungen, bei Blutdruckerhöhung durch Pharmaka [Adrenalin, Nor-Adrenalin, Pitressin und Präparat 2020/n (Ciba)] und bei reflektorischer Drucksteigerung beeinflusst wird.

2. Es ergab sich, dass die Reflexgrösse des Okklusionsreflexes in einem bestimmten Verhältnis zum Blutdruck steht, und dass die untersuchten experimentell hervorgerufenen Blutdruckerhöhungen dieses Verhältnis in einer für jede Substanz charakteristischen Weise ändern. Die Ausgangsblutdrucklage und die Stärke der pharmakologischen Drucksteigerung können für diese Aenderungen bestimmend sein.

3. Dem „physiologischen“ Verhalten in Urethan-Narkose kommt am nächsten die Aenderung bei Blutdruckerhöhung unter Nor-Adrenalin, während die übrigen untersuchten Sympathicomimetica erhebliche Abweichungen zeigen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. — HERING, H. E. Die Carotissinusreflexe auf Herz und Gefässe Th. Steinkopff, Dresden 1927.
2. — HEYMANS, C. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1929, 35, 269.
3. — HEYMANS, C., BOUCKAERT, J. J. und REGNIERS, P. Le sinus carotidien, Paris 1933.
4. — KOCH, E. Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs, Dresden und Leipzig 1931.
5. — BEIN, H. J. *Helv. Phys. Acta.*, 1947, 5, 169.
6. — HEYMANS, C. und REGNIERS, P. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1929, 36, 116.
7. — v. EULER, U. S. und SCHMITERLÖW, C. F. *Acta phys. scand.*, 1944, 8, 122.
8. — HEYMANS, C. und BOUCKAERT, J. J. *C. r. Soc. Biol.*, 1930, 103, 923.
9. — DE CYON, E. Les nerfs du cœur, Paris 1905.
10. — HERING, H. E. *Wien. Arch. inn. Med.*, 1925, 10, 497.
11. — v. EULER, U. S. *J. Phys.*, 1946, 105, 38; *Acta phys. scand.*, 1946, 13, 1.

- 11a. — SCHULER, W. und HEINRICH, P. *Helv. Phys. Acta.*, 1949, 7, 515.
- 11b. — HOLTZ, P. *Pharmazie*, 1950, 5, 49.
- 12. — HOLTZ, P., GREDNER, K. und KRONEBERG, G. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1944/47, 204, 228.
- 13. — KRATSCHMER, F. *Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien*, 1870, Abt. 2, 62, 147.
- 14. — ALLEN, W. F. *Amer. J. Phys.*, 1929, 88, 117.

